

# Hepatite Tóxica Induzida por Produtos Fitoterapêuticos: Natural Não é Sinónimo de Seguro

## *Toxic Hepatitis Induced by Phytotherapeutic Products: Natural is Not a Synonym for Safe*

Bruno Serrano Ferreira<sup>1</sup>, Joana Neiva<sup>1</sup>, Gilda Nunes<sup>1</sup>, José Barata<sup>1</sup>

Autor Correspondente:

Bruno Serrano Ferreira (Bruno.Ferreira@hvfpx.pt)

### RESUMO

Apresenta-se um caso de toxicidade hepática induzida por produtos alternativos usados como terapêutica de emagrecimento. Discutem-se os mecanismos patogénicos da toxicidade e enfatizam-se os riscos decorrentes do consumo de substâncias pretensamente seguras mas suscetíveis de desencadear efeitos adversos potencialmente letais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença Hepática Induzida por Medicamento; Fitoterapia; Extratos Vegetais

### ABSTRACT

A case of toxic hepatitis induced by a fat burner natural product is reported. Pathogenic mechanisms of hepatotoxicity are discussed, and causality nexus is analyzed. The goal of this presentation is to alert for the risk of severe adverse events while consuming falsely harmless products.

**KEYWORDS:** Drug-Induced Liver Injury; Phytotherapy; Plant Extracts

## INTRODUÇÃO

O consumo de produtos de origem botânica com finalidade terapêutica tem registado um intenso crescimento nos países industrializados nas últimas décadas.<sup>1</sup>

A convicção da inocuidade dos produtos naturais encontra-se fortemente implantada na sociedade, convicção que é reforçada pela sua fácil aquisição isenta de prescrição e pela omissão de potenciais eventos indesejáveis em literatura apropriada.<sup>1,2</sup>

Os efeitos adversos induzidos por produtos fitoterapêuticos, embora frequentes, são ainda mal conhecidos, bem como os seus mecanismos patogénicos.<sup>3</sup> A toxicidade hepática relacionada com a toma deste tipo de produtos constitui a ocorrência mais bem documentada e mais amplamente estudada, mostrando uma incidência crescente nos últimos anos, em proporção direta com o acréscimo de consumo.<sup>2</sup>

Não havendo marcadores específicos, o diagnóstico é

1. Serviço de Medicina. Hospital Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal.

Recebido: 25/05/2016 - Aceite: 01/08/2016

de exclusão, baseado na probabilidade de um nexo de causalidade. A suspeição clínica é fundamental, sendo hoje consensual a importância da pesquisa de hábitos de consumo de fármacos não convencionais no inquérito anamnético.<sup>1</sup>

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, com 32 anos, internada no Serviço de Medicina do Hospital Vila Franca de Xira por quadro de prurido generalizado, coloração icterícia da pele e escleróticas, colúria e hipocolia com cerca de 3 dias de evolução.

Negava dor abdominal, febre, náuseas, vômitos e alterações do trânsito intestinal.

Negava hábitos alcoólicos ou toxicofilias e consumo de drogas recreacionais.

Negava medicação de caráter permanente, com exceção de contraceptivos hormonais (associação de etinilestradiol e gestodeno há cerca de 5 anos), mas referia toma de produto natural para controlo de peso durante cerca de 1 mês, sob a forma de comprimidos, com a designação comercial de ultra burner II®, adquirido em regime de automedicação.

Nos antecedentes pessoais havia a referir colecistectomia por litíase cerca de 10 anos antes do internamento. Antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objetivo apresentava-se vígil, lúcida, colaborante, orientada.

Bom estado geral e de nutrição. Franca coloração icterícia da pele e mucosas. Sem estigmas de doença hepática crónica. Sem sinais de encefalopatia porto-sistémica.

Exame cardiopulmonar sem alterações.

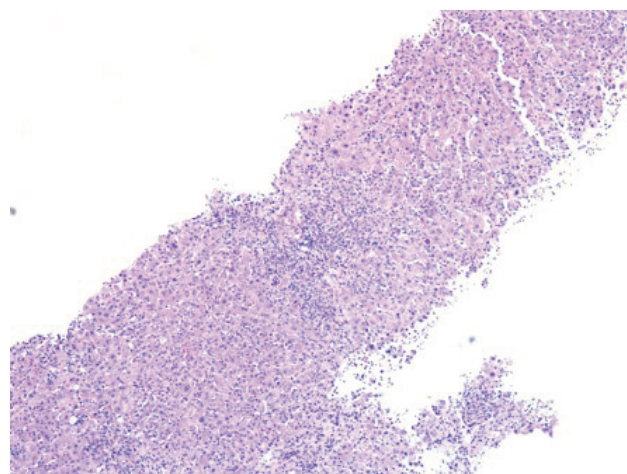
Cicatriz de laparotomia no hipocôndrio direito, paralela ao 10º arco costal. Tatuagem estética na região lombar.

Palpação abdominal indolor; sem hepato-esplenomegalia palpáveis; sem evidência de ascite.

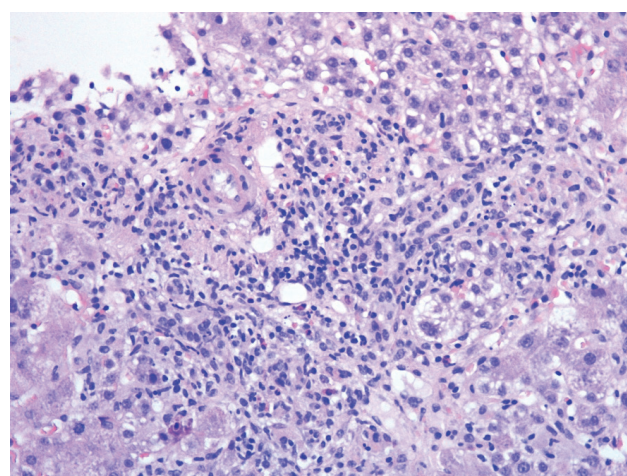
Sem edema dos membros inferiores.

Nas análises efetuadas destacava-se: Hb 13,4 g/dL; VGM 94 fL; leucócitos 4.400/μL; 54% neutrófilos; 30% linfócitos; plaquetas 237.000/μL; INR 1,0; APTT 29,0 segundos. Creatinina 0,8 mg/dL; ionograma sem alterações. AST 1251 UI/L; ALT 3803 UI/L; fosfatase alcalina 140UI/L; GGT 147 UI/L; bilirrubina total 10,3 mg/dL; bilirrubina direta 8,0 mg/dL; eletroforese das proteínas sem alterações.

As análises serológicas para os vírus da hepatite viral A, hepatite viral B e hepatite viral C (incluindo carga viral),



**FIGURA 1.** Infiltração inflamatória nos espaços porta e intralobular, com permeação do prato limitante.



**FIGURA 2.** Espaço porta com infiltração inflamatória mista com eosinófilos, necrose hepatocitária e degenerescência hidrópica.

serologias de hepatite A, hepatite B, hepatite C, citomegalovírus (CMV) e vírus Epstein-Barr (EBV) foram negativas. Os doseamentos séricos de ferro, ceruloplasmina e alfa-1 antitripsina encontrava-se dentro dos valores normais. O estudo imunológico, incluindo autoanticorpos ASMA (anti-músculo liso), anti ML, AMA (antimitocôndria), LKM (*liver-kidney microsome*), ANA (antinuclear) e anti-DNA foi negativo.

A ecografia hepatobiliar mostrou fígado normodimensionado de ecoestrutura homogénea; sem dilatação das vias biliares intra-hepáticas; sem lesões ocupando espaço; *status* pós-colecistectomia; via biliar principal de calibre mantido; sem evidência de litíase residual.

Procedeu-se a biópsia hepática que mostrava arquitetura global mantida, com moderado infiltrado inflamatório misto, com eosinófilos, portal e intralobular, permeando o prato limitante, com hepatite de interface, necrose hepatocelular focal dispersa e balonização hepatocitária focal; observavam-se ainda alterações regenerativas com esboço de rosetas e colestase parenquimatosa ligeira com deposição de pigmento ceróide (Figs. 1 e 2).

Perante o diagnóstico muito provável de hepatite tóxica, estudou-se a composição do produto consumido, o qual era constituído por *Camellia sinensis* e extrato puro de *gallato* de epigalocatequina, para além de vitamina B6 e tirosina.

A evolução clínica caracterizou-se por melhoria progressiva do quadro de icterícia e do prurido e regressão paulatina dos valores da enzimologia hepática, a qual só normalizou completamente cerca de três meses após a suspensão do potencial agente agressor. A correlação temporal entre a exposição ao produto e a instalação do quadro clínico-laboratorial, a exclusão de outros fatores suscetíveis de induzir toxicidade hepática, nomeadamente de etiologia química, infecciosa ou metabólica, e a regressão do quadro após interrupção da toma, suportam de forma consistente a hipótese diagnóstica de hepatite induzida pela espécie botânica *Camellia sinensis* e seus derivados, a qual se encontra bem documentada na literatura científica.<sup>1,3-6</sup>

## DISCUSSÃO

A hepatotoxicidade induzida por produtos fitoterapêuticos no âmbito das medicinas alternativas tem sido amplamente documentada na literatura científica, principalmente desde a última década do século passado.<sup>2,7</sup>

Estão identificadas cerca de 40 espécies botânicas usadas com fins terapêuticos, quer em estado natural quer sob a forma de manipulados, suscetíveis de induzir toxicidade hepática de intensidade variável, não raramente com evolução para insuficiência hepática aguda com necessidade de transplante.<sup>5,7-9</sup>

De entre os produtos ditos naturais de maior consumo destaca-se o chá verde, que tem mostrado intensa procura pelos seus alegados efeitos antioxidantes e normolipemiantes, que estão longe de comprovação científica.<sup>4</sup>

A toxicidade hepática por *Camellia sinensis* tem sido notificada na literatura científica mundial com regularidade desde os finais do século passado, estando publicadas perto de quatro dezenas de ocorrências de gravidade variável.<sup>2,9,10</sup>

Os mecanismos patogénicos da agressão hepática por esta espécie botânica têm suscitado alguma controvérsia.<sup>5</sup> O chá verde, infusão proveniente de folhas de *Camellia sinensis*, constitui uma bebida social apreciada em todo o mundo, sendo considerada inócua sob o ponto de vista de toxicidade. Contudo, os produtos comercializados para fins terapêuticos confeccionados a partir de extratos da planta têm demonstrado um elevado efeito hepatotóxico.<sup>4,5</sup>

As reações de toxicidade hepática induzida por chá verde não apresentam um padrão uniforme nas diferentes casuísticas. Na maioria das ocorrências são de tipo B (idiossincrásico), com longos períodos de latência, e sem relação com a dose consumida. Num número mais restrito de casos são de tipo A (toxicidade direta), com instalação mais precoce e com vários episódios documentados de recorrência clínico-laboratorial após reexposição.<sup>6,10</sup>

A variabilidade dos efeitos tóxicos dos diferentes preparados de *Camellia sinensis* parece estar relacionada com as metodologias usadas na sua confeção.<sup>9,10</sup> Na composição química das folhas da planta predominam os compostos polifenólicos, nomeadamente as catequinas, das quais a mais significativa em termos quantitativos e de farmacotividade é o alato de epigalocatequina (EGCG).<sup>2,5</sup> Apesar de não haver dados conclusivos, o efeito tóxico das catequinas parece ser mediado pelo EGCG,<sup>11</sup> o qual atinge concentrações variáveis no produto final, dependentes do método de processamento dos diferentes preparados comercializados.<sup>10</sup> A toxicidade celular terá relação direta com as concentrações de EGCG, e será provavelmente mediada por mecanismos de *stress* oxidativo.<sup>10</sup>

A maioria dos casos descritos de hepatotoxicidade por chá verde ocorreu no decurso de terapêuticas de emagrecimento, tal como no caso apresentado, e caracteriza-se por um quadro de tipo misto, com intensa citólise e marcado componente colestativo.<sup>3</sup> A evolução clínica foi geralmente favorável, com exceção de três casos de evolução fulminante, um dos quais fatal.<sup>5</sup> O intervalo de tempo que mediou entre o início da toma e o aparecimento de sintomas oscilou entre 1 semana e os 3 meses, sendo necessários cerca de 2 a 3 meses para normalização completa da enzimologia hepática, após a descontinuidade da exposição.<sup>2</sup>

O problema da segurança dos produtos naturais com finalidade terapêutica não tem merecido o adequado enquadramento legal por parte das entidades reguladoras da saúde. Ao serem comercializados como suplementos alimentares, e não como medicamentos, estão dispensados de todo o complexo processo de certificação exigido aos fármacos de síntese.

A sua disponibilização em superfícies comerciais não especializadas, a aquisição não dependente de prescrição e a intensa promoção que se constata na Internet constituem importantes fatores de incentivo ao crescente consumo que se verifica nos países desenvolvidos.

Não é por serem naturais, como se pretende fazer crer, que os produtos de origem botânica são seguros; não é por conterem moléculas com potencial farmacotividade

de que tais produtos constituem fármacos eficazes; não é o seu uso ancestral com pretensão finalidade terapêutica que os legitima como medicamentos eficazes, e muito menos inócuos.

Qualquer produto destinado a uso terapêutico, seja ele de origem natural ou sintética, tem que demonstrar ser eficaz e seguro, devendo essa eficácia e segurança serem obrigatoriamente provadas em ensaios clínicos fiáveis.

O risco decorrente do consumo de produtos não certificados que circulam à margem das normas de farmacovigilância constitui um problema emergente que exige uma atitude atenta por parte dos clínicos, nomeadamente no que concerne a efeitos indesejáveis.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Sofia Loureiro dos Santos, Diretora do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Vila Franca de Xira e à Dra. Mónica Velosa do Serviço de Gastroenterologia, o apoio prestado no estudo do presente caso.

**CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse na realização do presente trabalho.

**PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos na elaboração do presente trabalho estão em conformidade com as normas das comissões de investigação clínica e de ética, bem como da declaração de Helsínquia e da Associação Médica Mundial.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Não houve qualquer fonte de financiamento na realização do presente trabalho.

**CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação de dados de doentes.

## REFERÊNCIAS

1. Herrera S, Bruguera M. Hepatotoxicidad inducida por el uso de hierbas y medicamentos para perder peso. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:447-53.
2. Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol*. 2015;89:1175-91.
3. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:3-17.
4. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santucci C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:331-41.
5. Molinari M, Watt KD, Kruszyna T, Nelson R, Walsh M, Huang WY, et al. Acute liver failure induced by green tea extracts: case report and review of the literature. *Liver Transpl*. 2006;12:1892-5.
6. Stickel F, Kessebohm K, Weimann R, Helmut KS. Review of liver injury associated with dietary supplements. See comment in PubMed Commons below *Liver Int*. 2011;31:595-605.
7. Pittler MH, Ernst E. Systematic review: hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:451-71.
8. Lugg ST, Menezes DB, Gompertz S. Chinese green tea and acute hepatitis: a rare yet recurring theme. *BMJ Case Rep*. 2015; pii: bcr2014208534.
9. Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxic in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol*. 2015;6:72.
10. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Petit-Laurent F, Ancel D, Watelet J, Chone L, et al. Hepatotoxicité de la phytothérapie: données cliniques, biologiques, histologiques et mécanismes en cause pour quelques exemples caractéristiques. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:540-50.
11. Pillukat MH, Bester C, Hensel A, Lechtenberg M, Petereit F, Beckebaum S, et al. Concentrated green tea extract induces severe acute hepatitis in a 63-year-old woman - a case report with pharmaceutical analysis. *J Ethnopharmacol*. 2014;155:165-70.